

特発性心筋症に関する調査研究

研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。本研究は、心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し診断基準や診療ガイドラインの確立をめざし、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とした。研究班による全国規模での心筋症のレジストリー、特定疾患登録システムの確立を推進準備し、心筋症をターゲットとした登録観察研究であるサブグループ研究を開始し、登録をすすめた。また、研究成果の社会への還元として、ホームページ公開や市民公開講座を行った

A. 研究目的

特発性心筋症を含む心不全症例において、BNPはその診断と予後予測に有用である。今回、左室駆出率(left ventricular ejection fraction; LVEF)の保たれた心不全(heart failure with preserved LVEF; HFpEF)、中等度に保たれた心不全(borderline HFpEF)、低下した心不全(heart failure with reduced LVEF; HFrEF)の患者におけるB型ナトリウム利尿ペプチド(BNP)の長期予後予測能を同一コホート内で比較することを目的とした。

B. 研究方法

2006年～2010年に登録が行われ現在も追跡調査を継続している第二次東北慢性心不全登録(CHART-2:Chronic Heart failure Analysis and Registry in the Tohoku distinct-2)(N=10,219)に登録されたステージC/Dの慢性心不全患者4,301例(平均年齢68.7歳、女性32.4%)をHFpEF群(LVEF \geq 50%, N=2,893)、borderline HFpEF群(LVEF 40-50%, N=666)、HFrEF群(LVEF $<$ 40%, N=742)の3群に分類した。HFpEF、borderline HFpEF、HFrEF各群におけるBNPの分布と長期予後予想能比較した。プライマリーエンドポイントは全死亡とした。

(倫理面への配慮)

我が国の倫理指針に則り研究を遂行した。

C. 研究結果

BNPの中央値はHFpEF群、borderline HFpEF群、HFrEF群の順に上昇した(85.3 pg/ml, 126 pg/ml, 208 pg/ml, $P<0.001$)。追跡期間中央値6.3年の間に、HFpEF群で887例(XX%)、borderline HFpEF群で330例(XX%)、HFrEF群で330例(XX%)の全死亡が発生した。3群とも \log_2 BNPが高くなるにつれて、死亡率が上昇した。それぞれの \log_2 BNPの値において3群の死亡率に統計学的な差を認めなかった。サブグループ解析では、3群におけるBNPの予後予測能はAF患者や貧血患者の例外を除いては概して同等であった。BNPカットオフ値を30、100、300 pg/mlと定めて4グループに分けると、HFpEF群、borderline HFpEF群、HFrEF群の3群において4グループ全ての心不全患者の死亡リスクが明確に層別された。Cox比例ハザードモデルの結果、HFpEF群のBNP30 pg/ml未満の患者と比較して、borderline HFpEF群とHFrEF群のBNP30 pg/ml未満の患者は同等な死亡リスクを持ち(boderline HFpEF群:ハザード比1.31, $P=0.355$ 、HFrEF群:ハザード比0.78, $P=0.630$)、HFpEF群、borderline HFpEF群、HFrEF群のBN

P30-99、100-299、300 pg/ml以上の患者はそれぞれ同様に死亡率が上昇した(HFpEF群:ハザード比2.5、4.7、7.8、borderline HFpEF群:ハザード比2.1、4.2、7.0、HFrEF群:ハザード比3.0、4.7、9.5、all $P<0.001$)。

D. 考察

特発性心筋症を含む心不全症例において、BNPはその診断と予後予測に有用であるが、心不全症例においてBNPが左室駆出率に関わらず有用であるか否かは不明であった。本研究ではBNPが、HFpEF、borderline HFpEF、HFrEFにおいてその分布は異なるが、値そのものは同等の予後予測能を持つことを明らかにした。そのため本成果は今後の実臨床に大きく役立つものと考えられる。

E. 結論

HFpEF、borderline HFpEF、HFrEFにおいてBNPの分布は異なるが、BNP値そのものは同等の予後予測能を持つ。

F. 健康危険情報

特になし

G. 学会発表

1. 論文発表

Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Abe R, Sato M, Aoyanagi H, Fujihashi T, Yamanaka S, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Conversion formula from B-type natriuretic peptide to N-terminal proBNP values in patients with cardiovascular diseases. *Int J Cardiol.* 2019;280:184-189.

Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Tay WT, Claggett BL, Abe R, Oikawa T, Sato M, Aoyanagi H, Miura M, Shiroto T, Takahashi J, Sugimura K, Teng TK, Miyata S, Shimokawa H. The 3A3B score: The simple risk score for heart failure with preserved ejection fraction - A report from the CHART-2 Study. *Int J Cardiol.* 2019;284:42-49.

Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Sato M, Aoyanagi H, Miura M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Comparable prognostic impact of BNP levels among HFpEF, Borderline HFpEF and HFrEF: a report from the C

HART-2 Study. *Heart Vessels*. 2018;33(9):997-1007.

2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

2018米国心臓協会年次学術集会（2018/11/10-12 :米国シカゴ）

・白戸 崇、下川宏明、ほか：Benefit and risk of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation -A report from the CHART-2 Study-

・鈴木 康太、下川宏明、ほか：Elevated serum triglyceride level as significant residual risk for acute myocardial infarction in patients with stable ischemic heart disease under statin treatment -A report from the CHART-2 Study

笠原 信太郎、下川宏明、ほか：The simple risk model for heart failure with preserved ejection fraction -A report from the CHART-2 Study-

佐藤 雅之、下川宏明、ほか：Clinical characteristics, prognosis and prognostic factors of elderly patients with chronic heart failure: A report from the CHART-2 Study

青柳 肇、下川宏明、ほか：Prognostic impact of temporal changes in left ventricular ejection fraction in patients with stage B heart failure

2) 第 167 回日本循環器学会東北地方会（2018/12/1 :仙台）

笠原 信太郎下川宏明、ほか：HFpEF 患者の予後

予測のための簡便かつ普遍的な「3A3B リスクスコア」の開発

佐藤 雅之、下川宏明、ほか：慢性心不全患者における栄養状態、サルコペニアと予後の検討 -CHART-2 研究からの報告-

青柳 肇下川宏明、ほか：心不全発症高リスク症例における左室駆出率の経時的変化とその予後との関連：CHART-2 研究

3) 第 45 回日本心臓リハビリテーション医学会東北地方会（2018/12/2 :仙台）

佐藤 雅之下川宏明、ほか：慢性心不全患者における栄養状態とサルコペニアの予後への影響 -CHART-2 研究からの報告-

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし